

12

# EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 90250127.9

51 Int. Cl.<sup>5</sup>: **A61K 31/585**

22 Anmeldetag: 16.05.90

30 Priorität: 16.05.89 DE 3916112

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
22.11.90 Patentblatt 90/47

64 Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

71 Anmelder: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**  
**Berlin und Bergkamen**  
**Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11**  
**D-1000 Berlin 65(DE)**

72 Erfinder: **Beier, Sybille, Dr.**  
**Uhlandstrasse 121**  
**D-1000 Berlin 31(DE)**

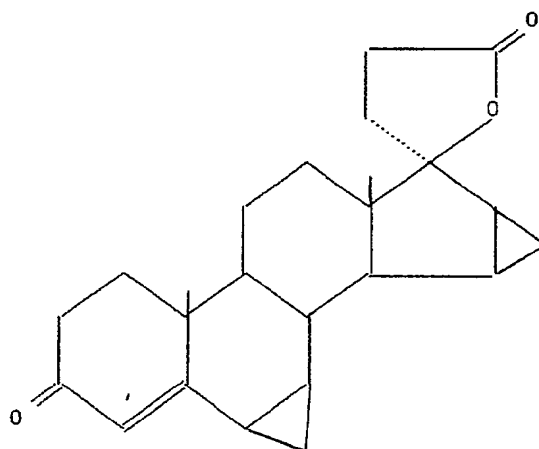
Erfinder: **Elger, Walter, Dr.**  
**Schorlemer Allee 12 B**  
**D-1000 Berlin 33(DE)**

Erfinder: **Nishino, Yukishige, Dr.**  
**Lanzendorfer Weg 14**  
**D-1000 Berlin 22(DE)**

Erfinder: **Wiechert, Rudolf, Prof.-Dr.-Dr.**  
**Petzower Strasse 8a**  
**D-1000 Berlin 39(DE)**

54 Dihydrospirorenon als Antiandrogen.

57 Es wird die Verwendung von

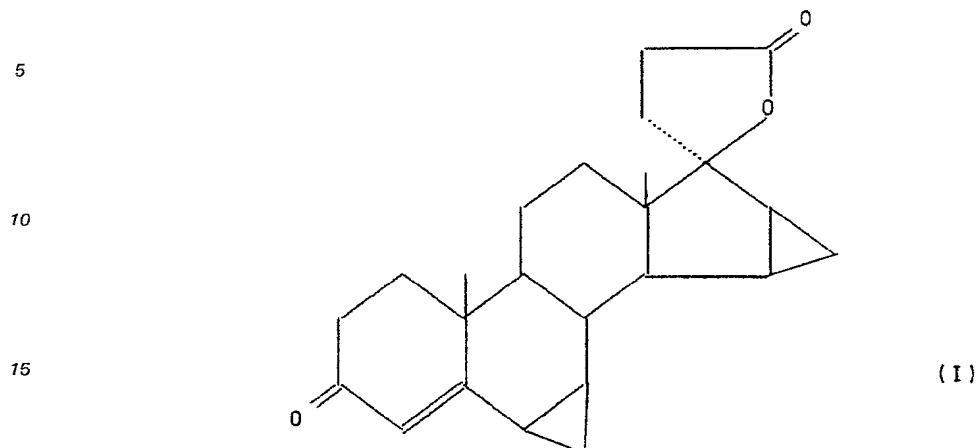


( I )

vorzugsweise zusammen mit einem Estrogen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung hormoneller Unregelmäßigkeiten in der Premenopause (Zyklusstabilisierung) und zur hormonellen Substitutionstherapie im Klimakterium, zur Behandlung androgen-induzierter Störungen und zur Kontrazeption geeignet ist, beschrieben.

## Dihydrospirorenon als Antiandrogen

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung der Verbindung der Formel I



20 zur Herstellung eines Arzneimittels.

Die Verbindung I (Dihydrospirorenon) ist in der DE-A 26 52 761 unter anderen als Diuretikum vom Typ der Aldosteron-Antagonisten beschrieben.

25 Aus der DE-A 30 22 337 geht hervor, das die Verbindung I bei Dosierungen, bei denen die Antialdosteronwirkung bereits in Erscheinung tritt, auch eine deutliche gestagene Wirkung aufweist. Die Verbindung I kann daher alleine oder in Kombination mit Estrogenen in Präparaten zur Kontrazeption verwendet werden.

30 Gemäß der DE-A 30 22 337 sollen diese Präparate bei Frauen eingesetzt werden, die eine Kontrazeption wünschen und unter Bluthochdruck leiden oder bei denen es unter Einnahme oraler Kontrazeptiva zu Blutdruckanstiegen kommt. Damit wurde auch bei bezüglich eines erhöhten Blutdrucks prädisponierten Frauen eine hormonelle Kontrazeption möglich.

Ein Kombinationspräparat zur Substitutionstherapie und Kontrazeption für Frauen vor der Menopause (ab etwa dem 40. Lebensjahr) ist aus der EP-A 0253 607 bekannt. Dieses Kombinationspräparat enthält ein

35 17 $\beta$ -Estradiol,

Ethinylestradiol und

Mestranol

sowie ein Gestagen aus der Gruppe

Levonorgestrel,

Gestoden,

40 Desogestrel,

3-Ketodesogestrel und

Norethindron.

45 Eine so gewählte Zusammensetzung soll hormonelle Unregelmäßigkeiten in der Übergangsphase der Premenopause ausgleichen und die durch die hormonelle Umstellung des weiblichen Organismus in dieser Phase bedingten Beschwerden lindern helfen. Gleichzeitig gewährleistet eine derartige Zusammensetzung den in diesem Lebensalter noch nötigen kontrazeptiven Schutz.

50 Aus verschiedenen, bekannten Gründen und der Zunahme der Inzidenz von Kontraindikationen mit steigendem Alter wird die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva nur für Frauen etwa zum 35. Lebensjahr empfohlen, so daß eine hormonelle Behandlung in der Premenopause und eine Substitutionstherapie im Klimakterium unter Anwendung von Dosierungen, die gleichzeitig empfängnisverhütend wirken als problematisch angesehen werden kann.

Neben diesen eine Kontraindikation rechtfertigenden Umständen werden bei Frauen im fortgeschrittenen Alter häufig Androgenisierungserscheinungen wie beispielsweise Bartwuchs, Vertiefung der Stimme sowie auch unreine Haut beobachtet; außerdem ist oft ein Blutdruckanstieg zu verzeichnen.

Es wurde nun gefunden, daß die Verbindung der Formel I zusätzlich zu ihrer Gestagen- und Antialdosteronwirkung überraschenderweise eine starke antiandrogene Wirkungskomponente aufweist, und zwar ebenfalls bei Dosierungen, die die Formulierung dieser Verbindung als orale Kontrazeptiva zulassen. Dihydrospirorenon ist etwa gleichstark antiandrogen wirksam wie das als Standardverbindung geltende Cyproteronacetat (gleiche Maximalwirkung). (Tiermodell: juvenile, kastrierte und testosteron substituierte männliche Ratte; Methoden beschrieben in: *Methods in Hormone Research*, Editor: R.I. Dorfman, Academic Press, New York, London, 1969, pp. 241; or *Androgens and Antiandrogens*, Editors: L. Martin and M. Motta, Raven Press, New York, 1977, pp. 163).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit die Verwendung der Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung hormoneller Unregelmäßigkeiten in der Premenopause (Zyklusstabilisierung) und zur hormonellen Substitutionstherapie im Klimakterium und zur Behandlung androgeninduzierter Störungen und zur Kontrazeption geeignet ist.

Selbstverständlich kann ein erfindungsgemäß hergestelltes Arzneimittel auch ausschließlich zur Behandlung androgeninduzierter Störungen verwendet werden oder zur Behandlung solcher Störungen unter gleichzeitiger Kontrazeption und/oder Behandlung hormoneller Unregelmäßigkeiten in der Premenopause oder zur Behandlung solcher Störungen unter gleichzeitiger Kontrazeption und/oder zur hormonellen Substitutionstherapie im Klimakterium oder zur Behandlung solcher Störungen und/oder Behandlung hormoneller Unregelmäßigkeiten in der Premenopause und/oder zur hormonellen Substitutionstherapie im Klimakterium dienen.

Vorzugsweise wird gemeinsam mit einer Verbindung der Formel I ein Estrogen verwendet. Ob eher ein synthetisches oder eher ein natürliches Estrogen verwendet wird, hängt davon ab, ob die kontrazeptive Wirkung oder der substitutive Effekt im Vordergrund steht: im ersten Fall ist Ethinylestradiol oder ein anderes synthetisches Estrogen bevorzugt, im zweiten Fall sollte ein derartiges Arzneimittel ein natürliches Estrogen enthalten.

In jedem Fall aber gewährleistet ein derartiges Arzneimittel einer Frau im mittleren Lebensalter (ca. 35. - 55. Lebensjahr) eine Stabilisierung ihres Menstruationszyklus sowie die in diesem Lebensalter noch unabdingbare Kontrazeption unter gleichzeitiger günstiger Beeinflussung androgen-induzierter Störungen. Selbstverständlich ist dieses Arzneimittel auch für jüngere Frauen geeignet, insbesondere für solche, die eine spezielle Prädisposition für Bluthochdruck haben und unter Androgenisierungserscheinungen leiden. Dabei wird eine derartige Verwendung erst möglich, weil die Verbindung der Formel I gleichzeitig eine gestagene, antialdosterone sowie starke antiandrogene Wirkung in sich vereinigt. Es war bisher kein Stoff bekannt, der diese drei Eigenschaften gleichzeitig aufweist.

Die Dosierung der Verbindung der Formel I soll 0,5 - 50 mg pro Tag, vorzugsweise 1 - 10 mg pro Tag, betragen.

Als Estrogene kommen alle bisher gebräuchlichen Estrogene in Betracht. Dabei sollte das angewandte Estrogen vorzugsweise in solchen Dosen verabreicht werden, daß die erfindungsgemäß eingesetzte Estrogenmenge gleich der ist, die der Verabfolgung von 0,02 bis 0,04 mg 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol bzw. 0,5 bis 4,0 mg Estradiolvalerat täglich entspricht. Als Estrogenkomponente sind unter anderem auch die 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol-ester und -äther geeignet sowie zum Beispiel Ester des 17 $\alpha$ -Ethinyl-7 $\alpha$ -methyl-1,3,5(10)-estratrien-1,3,17 $\beta$ -triols (deutsche Patentschrift 1 593 509 und deutsche Offenlegungsschrift 2 818 164). Ferner auch noch die in der DE-A 36 28 189 beschriebenen 14,17 $\beta$ -Ethano-14 $\beta$ -estratriene. Die estrogenen und gestagenen Wirkstoffkomponenten werden vorzugsweise zusammen oral appliziert; sie können jedoch auch getrennt und/oder parenteral bzw. transdermal verabreicht werden.

Die Formulierung der erfindungsgemäßen Präparate auf Basis von 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-[17( $\beta$ -1')-perhydrofuran-2'-on erfolgt in an sich bekannter Weise, indem der Wirkstoff, gegebenenfalls in Kombination mit einem Estrogen, mit den in der Galenik gebräuchlichen Trägersubstanzen, Verdünnungsmitteln, gegebenenfalls Geschmackskorrigentien usw., verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt wird. Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen infrage. Für die parenterale Applikation sind insbesondere ölige Lösungen, wie zum Beispiel Lösungen in Sesamöl, Rizinusöl und Baumwollsaamenöl geeignet. Zur Erhöhung der Löslichkeit können Lösungsmittel, wie zum Beispiel Benzylbenzoat oder Benzylalkohol, zugesetzt werden.

Nachfolgend wird die Formulierung einiger Präparate anhand verschiedener Ausführungsbeispiele näher erläutert:

#### Beispiel 1

20,0 mg 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-[17( $\beta$ -1')-spiro-5']-perhydrofuran-2'-on und 0,05 mg 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol werden mit 140,45 mg Milchzucker, 59,5 mg Maisstärke, 2,0 mg Aerosil, 2,5 mg Polyvinylpyrrolidon 25 und 0,5 mg Magnesiumstearat homogen gemischt und ohne vorherige Granulierung zu einer Tablette von 225 mg Endgewicht gepreßt.

5

## Beispiel 2

Analog Beispiel 1 werden 10 mg 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-[17( $\beta$ -1')-spiro-5']-perhydrofuran-2'-on und 0,05mg 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol mit 150,45 mg 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol mit 150,45 mg Milchzucker, 59,5 mg Maisstärke, 2,0 mg Aerosil, 2,5 mg Polyvinylpyrrolidon 25 und 0,5 mg Magnesiumstearat zu Tabletten mit einem Endgewicht von 225 mg gepreßt.

## Beispiel 3

Analog Beispiel 1 werden 20 mg 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-[17( $\beta$ -1')-spiro-5']-perhydrofuran-2'-on mit 140,5 mg Milchzucker, 59,5 mg Maisstärke, 2,0 mg Aerosil, 2,5 mg Polyvinylpyrrolidon 25 und 0,5 mg Magnesiumstearat zu Tabletten mit einem Endgewicht von 225 mg gepreßt.

20

## Ansprüche

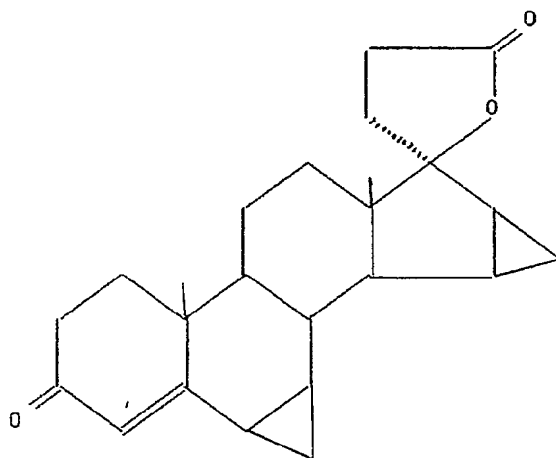
1. Verwendung der Verbindung der Formel I

25

30

35

40



( I )

zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung hormoneller Unregelmäßigkeiten in der Premenopause (Zyklusstabilisierung) und zur hormonellen Substitutionstherapie im Klimakterium und zur Behandlung androgeninduzierter Störungen und zur Kontrazeption geeignet ist.

2. Verwendung der Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 gemeinsam mit einem Estrogen.

3. Verwendung der Verbindung der Formel I nach Anspruch 2 gemeinsam mit einem synthetischen Estrogen.

4. Verwendung der Verbindung der Formel I nach Anspruch 2 gemeinsam mit einem natürlichen Estrogen.

55